

B2**DEMENTIA TREATING AGENT**

Patent number: JP4049235
Publication date: 1992-02-18
Inventor: IMAGAWA MASAKI
Applicant: MASAKI IMAGAWA
Classification:
- **International:** A61K31/44; A61K31/12; A61K31/295
- **European:**
Application number: JP19900160732 19900619
Priority number(s):

Abstract of JP4049235

PURPOSE: To provide a treating agent containing vitamin B6, a chalybeate and coenzyme Q10 as active ingredients, having an excellent activity for improving verbal memory and performance memory, generally active to dementias such as Alzheimer's dementia and cerebrovascular dementia and not having side-effects.

CONSTITUTION: The treating agent contains vitamin B6, a chalybeate and coenzyme Q10 as active ingredients. The coenzyme Q10 is a known compound generally used as a medicine and is known as an ubiquinone preparation. The vitamin B6 is used as a drug and known as a pyridoxal phosphate preparation. The chalybeate includes ferrous sodium citrate preparation (ferromia) employed for siderotic anemia. This treating agent, the coenzyme Q10, the vitamin B6 and the chalybeate may be separately administered, but the substantial administration required is the combined use of these three ingredients.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平4-49235

⑤Int. Cl.⁵

A 61 K 31/44
31/12
31/295
// (A 61 K 31/44
31:12
31:295)

識別記号

AAM

庁内整理番号

7252-4C
8413-4C
8413-4C

⑬公開 平成4年(1992)2月18日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全6頁)

⑭発明の名称 痴呆治療剤

⑰特 願 平2-160732

⑱出 願 平2(1990)6月19日

⑲発 明 者 今 川 正 樹 兵庫県三田市狭間ヶ丘4丁目7-10

⑳出 願 人 今 川 正 樹 兵庫県三田市狭間ヶ丘4丁目7-10

㉑代 理 人 弁理士 細田 芳徳 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

痴呆治療剤

2. 特許請求の範囲

(1) ビタミンB₁₂、鉄剤及びコエンザイムQ₁₀を有効成分とする痴呆治療剤。

(2) ビタミンB₁₂投与患者を対象とする、鉄剤及びコエンザイムQ₁₀を有効成分とする痴呆治療剤。

(3) 鉄剤投与患者を対象とする、ビタミンB₁₂及びコエンザイムQ₁₀を有効成分とする痴呆治療剤。

(4) ビタミンB₁₂及び鉄剤の投与患者を対象とする、コエンザイムQ₁₀を有効成分とする痴呆治療剤。

(5) 痴呆がアルツハイマー型痴呆又はアルツハイマー病である請求項(1)、(2)、(3)又は(4)に記載の痴呆治療剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は痴呆治療剤、より詳しくはコエンザイムQ₁₀を有効成分又は有効成分の一つとする痴呆治療剤に関するものである。

(従来技術)

本発明において用いられるコエンザイムQ₁₀は、ヒトの多くの組織に広く分布し、細胞及び組織の呼吸過程に補酵素として重要な役割を果たしていることはよく知られており、殊にミトコンドリアの電子伝達系に関与するといわれている(MORTEN R.A.: Nature, 182, 1764 (1958), Cale P.H.: Arch. Biochem. Biophys. 9, 3, 211 (1961))。

コエンザイムQ₁₀の欠乏は、心筋不全症、心筋虚血及び脳虚血等の症状、動脈硬化症、高血圧症及び筋肉栄養障害等の場合に見られることが知られている(Folkner K.: Int. J. Vit. Res., 40, 380 (1970))。

一方、臨床面においては、コエンザイムQ₁₀の投与は各種の病態、例えば心筋不全、高血圧症、感染後の症状、栄養障害によるミオパシー、慢性歯周組織炎及び精神不安定症に改善効果を有する

ことが報告されている〔Yamazawa, Y.: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Elsevier, 北オランダ Ed. Vol. II, 333 (1980)〕。その他、脳性酸素欠乏症に対してもコエンザイム Q_{10} の投与がリン脂質と併用することにより改善効果をもたらすことが報告されている〔特開昭61-33118号〕。このような、酸素欠乏状態やエネルギー不足状態に対して、コエンザイム Q_{10} が臨床的に改善効果を有することは、細胞や組織において呼吸過程を調整するというコエンザイム Q_{10} の薬理作用に基づくものであると予測されている。

ところで近年、高齢化社会が進むに伴って、痴呆患者が著しく増加し、大きな社会問題となっている。痴呆とは、いったん正常に発達した脳が後天的な脳の器質的障害により、進行性の知能障害及び行動障害を主としたさまざまな精神と情動を呈する症候群である。

なかでも、老年期以降の痴呆で臨床的に重要なものとしては、アルツハイマー型痴呆と脳の血管

ム Q_{10} をビタミン B_{12} と併用することにより、痴呆症に対する著しい治療効果が得られることを既に見出した(特願平1-32318)。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかしながら、この治療法においては、両剤を常用量より大量に使用する必要があるため、実際の治療において副作用の面での不安が残されていた。

そのため、コエンザイム Q_{10} とビタミン B_{12} を用いた治療において治療効果が高く、かつ量的にみて副作用のおそれの少ない安全な痴呆治療剤の開発が望まれていた。

本発明の目的はまさにこの点にあり、副作用の恐れのない優れた治療効果を有する痴呆治療剤を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者は前記課題を解決するために鋭意研究を行ってきたところ、鉄欠乏性貧血の治療剤として用いられている鉄剤を前述のコエンザイム Q_{10} 、及びビタミン B_{12} と併用することにより、意外に

変化に起因した脳実質障害による脳血管性痴呆が知られている。アルツハイマー型痴呆は脳血管に顕著な障害が認められないにもかかわらず、脳全体に萎縮が起こり、神経の脱落・変性(例えば、アミロイドや老人斑の出現)等の変化と共に痴呆化が進行するものである。

かかる痴呆の症状、病因に関する研究あるいは神経病理学的研究は、近年盛んになるとともに、痴呆に対する種々の薬物療法が試験されてきている。痴呆の治療に用いられてきた薬剤は主として脳循環改善剤や脳代謝賦活剤等である。しかしながら、これらの薬剤は、知能低下に対して期待した程の効果を示さず、痴呆の進行を阻止することができないのが実情である。

また、アルツハイマー型痴呆では、各種の神経伝達物質が低下しているため、各種の神経伝達物質関連化合物による治療もなされているが、知的機能の改善は極めて不十分なものである。

本発明者は、痴呆に対する薬物療法に関心をいだき、鋭意研究を行ってきた結果、コエンザイ

ム Q_{10} 、特にアルツハイマー型痴呆及びアルツハイマー病に対して優れた治療効果が得られ、痴呆治療剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の要旨は、

(1) ビタミン B_{12} 、鉄剤及びコエンザイム Q_{10} を有効成分とする痴呆治療剤、

(2) ビタミン B_{12} 投与患者を対象とする、鉄剤及びコエンザイム Q_{10} を有効成分とする痴呆治療剤、

(3) 鉄剤投与患者を対象とする、ビタミン B_{12} 、及びコエンザイム Q_{10} を有効成分とする痴呆治療剤、及び

(4) ビタミン B_{12} 及び鉄剤の投与患者を対象とする、コエンザイム Q_{10} を有効成分とする痴呆治療剤、

に関するものである。

本発明の痴呆治療剤は、コエンザイム Q_{10} の単独又は、ビタミン B_{12} 及び／又は鉄剤との合剤のいずれであってもよく、実質的にこれら3剤が投

与される必要がある。本発明において、用いられる鉄剤の添加効果は、改善効果がより短期間で現れるということのみでなく、コエンザイムQ₁₀及びビタミンB₁₂の使用量を軽減させるという効果も有する。

即ち、コエンザイムQ₁₀及びビタミンB₁₂のみの投与では、改善効果の出現に通常1～2ヶ月は必要であるのに対し、本発明において鉄剤を加えることにより、通常1週間程度で著しい改善効果を認めることができ、極めて短期間に効果が発現するものである。

また、コエンザイムQ₁₀及びビタミンB₁₂の使用量もこれら2剤のみ投与の場合と比較してそれぞれ約1/3～1/2、約2/3程度で改善効果が認められる。

本発明の痴呆治療剤を用いた臨床試験で治療対象とした痴呆は、アルツハイマー型痴呆又はアルツハイマー病であるが、本発明における治療効果は特に言語性記憶と動作性記憶の改善という点に関して著しく、このことからアルツハイマー型痴

呆れる（保健薬辞典平成2年4月版、薬業時報社発行、第187頁）。

また、本発明の痴呆治療剤は、前記の如くコエンザイムQ₁₀、ビタミンB₁₂及び鉄剤との3剤の合剤であるか、コエンザイムQ₁₀及びビタミンB₁₂、あるいはコエンザイムQ₁₀及び鉄剤との2剤の合剤であるか、更にコエンザイムQ₁₀単独の製剤であってもよい。但し、2剤の合剤の場合は残された他の成分、即ち、鉄剤又はビタミンB₁₂を別途服用している場合に痴呆治療剤として効果が発現し、またコエンザイムQ₁₀単独製剤の場合は、同様にビタミンB₁₂及び鉄剤の別途の服用が必要である。

このように、本発明の痴呆治療剤はコエンザイムQ₁₀とビタミンB₁₂及び鉄剤との合剤又は併用剤であるが、いずれの場合であっても、個々の必要性に適応した投与量で経口的に投与することができる。即ち、その治療投与量を普通の投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁液等の型で経口的に投与することができる。

呆に限らず、脳血管性痴呆を含む痴呆一般に有効である。

本発明における優れた臨床効果は、長谷川式簡易知能検査及びDSM-III-Rにおける痴呆の診断基準に基づいて判定した。後述の臨床試験例の表1～4に示す通り、治療後1週間という非常に早い時期から顕著な改善効果が認められた。

本発明で使用されるコエンザイムQ₁₀は、既に医薬品として一般に使用されている公知化合物であり（特公昭39-14220、39-17513、39-17514号公報）、ユビデカレノン製剤として知られている

（保健薬辞典平成2年4月版、薬業時報社発行、第68頁）。

ビタミンB₁₂も既に医薬品として一般に使用されており、リン酸ピリドキサル製剤として知られている（保健薬辞典平成2年4月版、薬業時報社発行、第175頁）。

鉄剤も同様に既に医薬品として一般に使用されており、例えば、鉄欠乏性貧血に用いられるクエン酸第一鉄ナトリウム製剤（フェロミア）が挙げ

また、前記の適当な投与剤型は許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤などに活性化化合物を配合することにより製造することもできる。投与量、投与回数は治療を要する痴呆の病状の程度によって異なるが、一般にコエンザイムQ₁₀を1日に60～180mg、好ましくは60～120mgを投与する。また、併用あるいは合剤として使用されるビタミンB₁₂は120～210mg、好ましくは180～210mgが、鉄剤は50～250mg、好ましくは100～250mgが適当な1日の投与量である。

なお、本発明で使用されるコエンザイムQ₁₀、ビタミンB₁₂、鉄剤は前述の如くいずれも既に医薬品として販売されているものであり、毒性面における心配もなく、安心して用いることができるものである。

〔実施例〕

以下、実施例、臨床試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例等により何ら限定されるものではない。

実施例 1

下記の成分を有するカプセルを調製し、痴呆治療剤とする。

コエンザイム Q ₁₀	20 mg
ビタミン B ₁₂	60 mg
鉄剤	50 mg

実施例 2

下記の成分を有するカプセルを調製し、痴呆治療剤とする。

コエンザイム Q ₁₀	40 mg
ビタミン B ₁₂	60 mg
鉄剤	50 mg

臨床試験例

アルツハイマー型痴呆 18 例及びアルツハイマー病 9 例を対象として、表 1 に記載の 1 日投与量のコエンザイム Q₁₀、ビタミン B₁₂ 及び鉄剤を投与した。投与前及び投与開始後 1 週、2 週、4 週、6 週、8 週の時点で後述の痴呆に対する効果判定を行なった。

痴呆に対する薬物の効果判定にあたっては、痴

呆の内容の評価が重要であり、可能なかぎり痴呆を客観的に定量化する必要がある。診断にあたっては除外診断を行い、アルツハイマー型痴呆あるいはアルツハイマー病と判定し、また種々の検査法の中から最も一般的と考えられる長谷川式簡易知能検査を選択し、長谷川和夫等：精神医学，16，965-969（1974）に記載されている方法に準拠して本発明の痴呆治療剤の治療効果を判定した。長谷川式簡易知能検査による痴呆スケールは、痴呆の場合、通常 0～21.5 であり、治療効果があれば、これらの評価点数が上昇するが、正常人では、通常 31.0 以上の値を示すものである。

日常生活については、The American Psychiatric Association が作成した痴呆の診断基準である DSM-III-R を用いて判定した（「DSM-III-R 精神障害の分類と診断の手引（第 2 版）」訳：高橋三郎ら、72～73 頁，医学書院発行 1988 年）。

DSM-III-R の基準には、正常を 0 とし、痴呆のグレードは I～III に分類されており、その内

容は次の如くである。

- 0：（正常）職業あるいは社会活動に障害はなく、自立生活能力もある。
- I：（軽度）職業あるいは社会活動が明らかに障害されてはいるが、自立生活能力が残されており身の清潔を保ち、比較的正常的な判断ができる。
- II：（中等度）自立した生活は困難で、ある程度の監督が必要。
- III：（重度）日常生活活動が障害され、絶えず監督が必要。例えば、身の清潔が保てず、言葉は減裂かあるいは全くしゃべらない。

本発明におけるアルツハイマー型痴呆又はアルツハイマー病に対する臨床試験結果を表 1～4 にまとめた。

（以下余白）

表 1 （長谷川式痴呆スケール値の経時変化）

Case No.	年齢	性別	病名	治療剤 (mg)			長谷川式痴呆スケール							
				CoQ ₁₀	V. B ₁₂	Fe	前値	1週	2週	4週	6週	8週		
1	78	♀	SDAT	60	180	150	15.0	26.5	25.5	27.0	31.5	28.5		
2	84	♀	SDAT	120	180	150	15.5	21.0		31.5	32.5	32.5		
3	73	♀	SDAT	60	180	150	10.0	10.0	18.5	18.5	19.5	19.5		
4	74	♂	SDAT	60	180	150	16.0	26.0		24.5	28.5			
5	68	♀	SDAT	120	180	150	8.5	27.5		24.5	32.5	32.5		
6	74	♀	SDAT	90	180	150	16.0			21.0	24.5	24.0		
7	79	♂	SDAT	120	180	150	10.5		17.5		22.0	16.5		
8	79	♂	SDAT	120	180	150	9.5	6.0	8.0	7.0		11.0		
9	75	♀	SDAT	120	180	150	13.5	14.0	17.5	22.5				
10	73	♀	SDAT	60	180	150	21.0		30.5			25.0		
11	72	♀	SDAT	60	180	150	22.0	26.0			26.0	25.0		
12	78	♀	SDAT	60	210	150	18.5		27.0	28.0		32.5		
13	82	♀	SDAT	60	180	150	15.0	13.0	9.0	18.5	15.5	13.5		

表 1 (続き)

Case No.	年齢	性別	病名	治療剤 (mg)		長谷川式痴呆スケール							
				CoQ ₁₀	V.B ₆	Fe	前値	1週	2週	4週	6週	8週	8週
14	70	♀	SDAT	60	180	150	19.0	29.5	32.5		22.0	29.0	
15	80	♀	SDAT	60	180	150	4.5		6.5		10.5	13.5	
16	74	♀	SDAT	60	180	150	18.0	28.5		32.5			
17	74	♀	SDAT	60	180	150	19.5		19.5	19.5	18.5	19.5	
18	74	♀	SDAT	60	180	150	13.0	18.0					
19	68	♀	AD	60	180	150	4.5	7.0	12.5	17.5	16.5	20.0	
20	72	♀	AD	60	180	200	23.0		24.5	29.0	32.5	26.0	
21	61	♂	AD	120	180	150	22.0	29.0	31.5	32.5			
22	71	♀	AD	60	180	150	18.0	23.0	25.0		22.5		
23	64	♀	AD	90	180	150	15.0	17.5	18.5	18.0	21.5	22.5	
24	49	♀	AD	90	180	150	20.5	26.0	32.5	32.5	32.5	32.5	
25	58	♀	AD	60	180	150	12.5	19.0		19.5			
26	70	♀	AD	60	180	150	19.5	24.0		27.0	23.5		
27	69	♀	AD	180	180	150	9.0		9.5	9.0	15.0	14.5	

SDAT: アルツハイマー型痴呆 AD: アルツハイマー病

表 2 (DSM-III-Rの経時変化)

Case No.	年齢	性別	病名	治療剤 (mg)		DSM-III-R							
				CoQ ₁₀	V.B ₆	Fe	前値	1週	2週	4週	6週	8週	8週
1	78	♀	SDAT	60	180	150	II	I	I	I	I	I	I
2	84	♀	SDAT	120	180	150	III	II	II	II	II	II	II
3	73	♀	SDAT	60	180	150	III	III	III	III	III	III	III
4	74	♂	SDAT	60	180	150	II	II	II	II	II	II	II
5	68	♀	SDAT	120	180	150	III	III	III	III	III	III	III
6	74	♀	SDAT	90	180	150	III	III	III	III	III	III	III
7	79	♂	SDAT	120	180	150	III	III	III	III	III	III	III
8	79	♂	SDAT	120	180	150	III	III	III	III	III	III	III
9	75	♀	SDAT	120	180	150	III	III	III	III	III	III	III
10	73	♀	SDAT	60	180	150	I	I	I	I	I	I	I
11	72	♀	SDAT	60	180	150	I	I	I	I	I	I	I
12	78	♀	SDAT	60	210	150	II	II	II	II	II	II	II
13	82	♀	SDAT	60	180	150	II	II	II	II	II	II	II

0: 正常 I: 痴呆 (軽度) II: 痴呆 (中等度) III: 痴呆 (重度)

表 2 (続き)

Case No.	年齢	性別	病名	治療剤 (mg)		DSM-III-R							
				CoQ ₁₀	V.B ₆	Fe	前値	1週	2週	4週	6週	8週	8週
14	70	♀	SDAT	60	180	150	II	I	0	0	0	0	0
15	80	♀	SDAT	60	180	150	III	III	III	III	III	III	III
16	74	♀	SDAT	60	180	150	I	0	0	0	0	0	0
17	74	♀	SDAT	60	180	150	II	II	II	II	II	II	II
18	74	♀	SDAT	60	180	150	II	II	II	II	II	II	II
19	68	♀	AD	60	180	150	III	III	III	III	III	III	III
20	72	♀	AD	60	180	200	II	II	II	II	II	II	II
21	61	♂	AD	120	180	150	II	I	0	0	0	0	0
22	71	♀	AD	60	180	150	III	II	I	I	I	I	I
23	64	♀	AD	90	180	150	II	II	II	II	II	II	II
24	49	♀	AD	90	180	150	II	I	0	0	0	0	0
25	58	♀	AD	60	180	150	III	III	III	III	III	III	III
26	70	♀	AD	60	180	150	II	II	II	II	II	II	II
27	69	♀	AD	180	180	150	II	II	II	II	II	II	II

0: 正常 I: 痴呆 (軽度) II: 痴呆 (中等度) III: 痴呆 (重度)

表 3 (長谷川式痴呆スケールの経時変化)

	患者数	前値	第1週	第2週	第4週	第6週	第8週
SDAT+AD	27例	15.1±5.2	20.6±7.7	19.7±8.7	23.4±7.3	23.6±6.8	23.1±7.1
SDAT	18例	14.7±4.7	20.4±8.2	18.2±8.6	23.5±6.9	23.6±7.0	23.0±7.5
AD	9例	16.0±6.3	20.9±7.2	22.0±8.9	23.1±8.4	23.4±6.9	23.1±6.7

長谷川式痴呆スケールは平均値±S.D.で示した。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Wilcoxon test: F. Wilcoxon, Biometrics Bul., }
1:80 (1945)による。

表 4 (DSM-III-Rの経時変化)

ADL	投薬前	第1週	第2週	第4週	第6週	第8週
III	11/27 40.7%	4/19 21.1%	3/17 17.6%	1/21 4.8%	1/19 5.3%	2/19 10.5%
II	13/27 48.1%	8/19 42.1%	7/17 41.2%	9/21 42.9%	6/19 31.6%	5/19 26.3%
I	3/27 11.1%	6/19 31.5%	4/17 23.5%	3/21 14.3%	5/19 26.3%	4/19 21.1%
0	0/27 0.0%	1/19 5.3%	3/17 17.6%	8/21 38.1%	7/19 36.8%	8/19 42.1%
Wilcoxon test		$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$

0: 正常 I: 痴呆 (軽度) II: 痴呆 (中等度) III: 痴呆 (重度)

表 1 ～ 4 に示される通り、本発明の治療効果は顕著であり、大部分の症例において長谷川式評価点数の大幅な上昇が認められ、しかも、その改善速度は極めて速く、多くの場合投与 1 週間後には顕著な改善が認められた。また DSM-III-R に関しても、有意差を以て改善が認められた。なお、治療を通じて特記すべき副作用は認められなかった。

特 許 出 願 人 今 川 正 樹

代理人 弁理士 細田芳徳（ほか 1 名）